

M

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE



⑪ 1.573.667

# BREVET D'INVENTION

- ②① N° du procès verbal de dépôt ..... 159.730 - Paris.  
②② Date de dépôt ..... 18 juillet 1968, à 15 h 54 mn.  
Date de l'arrêté de délivrance ..... 27 mai 1969.  
④⑥ Date de publication de l'abrégé descriptif au  
*Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle.* 4 juillet 1969 (n° 27).  
⑥① Classification internationale ..... C 07 d.

- ⑤④ Procédés de fabrication de nouveaux dérivés d'éthers cycliques de l'acide 2,3-dihydroxy-téréphtalique.

- ⑦② Invention :

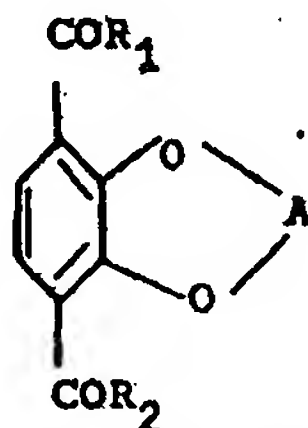
- ⑦① Déposant : C.H. BOEHRINGER SOHN, résidant en République Fédérale d'Allemagne.

Mandataire : Plasseraud, Devant, Gutmann, Jacquelin, Lemoine.

- ③① Priorité conventionnelle :

- ③② ③③ ③① *Brevet déposé en République Fédérale d'Allemagne le 20 juillet 1967, n° P 16 43 236.3 au nom de la demanderesse.*

L'invention a pour objet des procédés de fabrication de nouveaux composés de formule générale




(I)

qui présentent des propriétés antiphlogistiques, analgésiques et antipyrétiques intéressantes.

L'invention vise également les sels d'addition des susdits composés et les procédés pour les fabriquer.

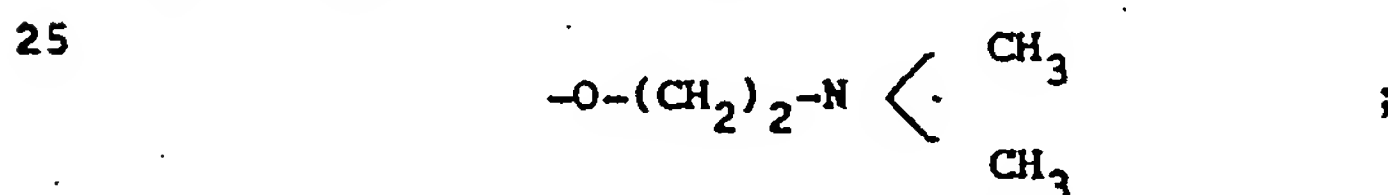
Dans la formule sus-indiquée et dans ce qui suit :

$R_1$  et  $R_2$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent le groupe amino, le groupe  $-NHR_3$ ,  $R_3$  désignant un radical aliphatique inférieur, le cas échéant non-saturé, un radical aliphatique substitué par un groupe hydroxy, amino, méthylamino ou diméthylamino, le groupe hydroxy, un groupe alcoxy ou l'un des groupes :

$-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COO-cation}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n$   (n = 1 ou 2), ou encore

le groupe  $-\text{NR}_4\text{R}_5$ ,  $R_4$  désignant un radical alcoyle ou alcoxy inférieurs, substitués, le cas échéant, par un groupe hydroxy, et  $R_5$  un radical alcoyle, substitué le cas échéant par un groupe hydroxy ;  $R_4$  et  $R_5$  peuvent également représenter, conjointement avec l'atome d'azote et, le cas échéant, avec un autre hétéro-atome, un noyau penta- ou hexagonal saturé ou non-saturé ;

$R_1$  et  $R_2$  peuvent désigner en outre le groupe

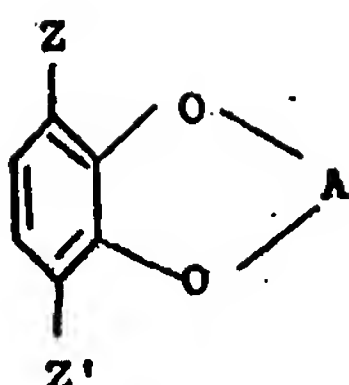


l'un des radicaux  $R_1$  et  $R_2$  peut désigner également le groupe hydroxy ou le groupe  $-\text{O-cation}$  ; et

30 A représente un radical  $\omega, \omega'$ -alcényle rectiligne, le cas échéant non-saturé,  $\omega, \omega'$  comprenant jusqu'à 4 atomes de carbone.

On fabrique les composés de formule I par mise en oeuvre de procédés en soi connus, parmi lesquels on peut signaler, en particulier, les suivants :

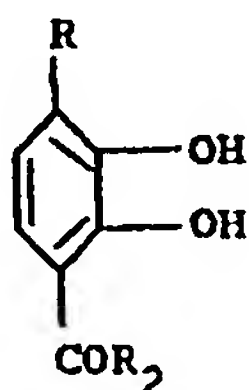
35 1) on fabrique les composés de formule I, dans laquelle l'un des radicaux  $R_1$  ou  $R_2$  représente un groupe hydroxy ou le groupe  $-\text{O-cation}$ , en faisant réagir, après une hydrolyse partielle et, le cas échéant, par étapes, un dérivé de l'acide 2,3-dihydroxytéréphtalique de formule générale :



(II)

- 5 dans laquelle Z et Z', qui peuvent être identiques ou différents, désignent des groupements ester ou chlorure d'acides carboxyliques ou encore d'autres dérivés du radical carboxyle, (utilisés habituellement pour la réaction avec de l'ammoniaque ou avec des composés aminés) avec de l'ammoniaque ou avec des composés aminés  $\text{NH}_2\text{R}_3$ ,  
 10  $\text{NHR}_4\text{R}_5$  ou  $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$  correspondants.

2) on étherifie des composés de formule générale :



(III)

15

dans laquelle R désigne le radical  $-\text{COR}_1$  ou un radical convertible en  $-\text{COR}_1$ , en particulier un groupement ester d'acide carboxylique,  
 20 avec un composé de formule :



- dans laquelle X désigne un radical facilement éliminable sous forme d'anion, par exemple un atome de chlore ou de brome ou un radical d'acide sulfonique, et on convertit ensuite, si besoin est, le radical  
 25 R en le groupe  $-\text{COR}_1$  par la réaction avec de l'ammoniaque ou avec un composé aminé correspondant ou encore par hydrolyse.

Ce procédé convient essentiellement pour la fabrication de ceux des composés de formule I, dans lesquels  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  représentent le groupe amino ou un groupe amino substitué par un radical alcoyle inférieur. On peut convertir, le cas échéant, les bases produites selon  
 30 les procédés 1) et 2) en leurs sels d'addition avec des acides.

On prépare les produits initiaux pour les ~~susdits~~ procédés par les modes opératoires habituels. On peut synthétiser les composés de formule II non encore décrits, en étherifiant des esters de  
 35 l'acide 2,3-dihydroxytéréphtalique, par exemple l'ester diméthylrique, avec un composé de formule IV.

Si l'on ne désire pas mettre en oeuvre tels quels les produits résultant de cette réaction, on peut hydrolyser l'un des groupes ester ou tous les deux et convertir ensuite les acides carboxyliques  
 40 formés en des dérivés particulièrement réactifs, par exemple en leurs chlorures ou en esters activés.

On peut préparer des composés de formule III non encore décrits à partir de l'acide 2,3-dihydroxytéréphtalique. On convertit l'un

des groupes carboxyle (ou tous les deux) en d'autres groupes fonctionnels, par exemple en chlorure d'acide ou en carboxylate d'alcoyle, qu'on fait réagir ensuite avec de l'ammoniaque ou avec des composés aminés.

5 Les exemples suivants illustreront l'invention d'une façon plus détaillée :

Exemple 1.- Le 2,3-éthylènedioxytéréphthaloyl-diamide.

a) On dissout, à la température de 115°C et en agitant, 56,5 g de 2,3-dioxotéréphthalate de diméthyle dans 610 ml de diméthylformamide, on ajoute 2,5 g de chlorure d'ammonium et 70,6 g de carbonate  
10 de potassium puis, dans l'espace de vingt minutes et goutte à goutte, 61 g de bromure d'éthylène, on continue à agiter durant 3 heures à 115°C, on essore, on évapore la majeure partie du diméthylformamide, on précipite l'ester avec de l'eau et on le recristallise dans du  
15 méthanol à 80%. Rendement : 50,5 g (80% de la théorie) ; P.F. 108-109°C.

b) Sur 50,0 g de 2,3-éthylènedioxytéréphthalate de diméthyle, on verse 200 ml d'ammoniaque concentrée, on agite le mélange énergiquement, on le laisse reposer durant 18 heures à la température ambiante, on essore, on lave avec de l'eau et avec du méthanol et on recristallise dans de l'acide acétique à 50%. Rendement : 35,2 g (80%  
20 de la théorie) ; P.F. 301°C.

Conformément à l'exemple 1b), on fait réagir :

Le 2,3-éthylènedioxytéréphthalate de diméthyle avec une solution  
25 aqueuse de monométhylamine à 22% pour former le 2,3-éthylènedioxytéréphthaloyl-bis-monométhylamide.  
Rendement : 81,5% ; P.F. 249-250°C.

Le 2,3-éthylènedioxytéréphthalate de diméthyle avec 12 fois la quantité théorique d'éthylènediamine dans du méthanol, en laissant  
30 reposer le mélange. Ensuite, on évapore le mélange réactionnel sous vide, on reprend le résidu avec très peu d'eau et on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré et de l'éthanol. On reprend avec de l'eau le produit cristallisé résultant, on filtre, on concentre le filtrat et on laisse cristalliser, en refroidissant avec de la glace. Le  
35 chlorhydrate de 2,3-éthylènedioxytéréphthaloyl-bis-éthylènediamide cristallise sous forme de monohydrate. P.F. 259°C ; rendement : 37% de la théorie.

Le 2,3-éthylènedioxytéréphthalate de diméthyle avec le double de son poids de mono-éthanolamine, en chauffant le mélange durant 16  
40 heures à 90°C. On triture avec de l'isopropanol les cristaux formés et on les recristallise deux fois dans du méthanol à 80%. Rendement en 2,3-éthylènedioxytéréphthaloyl-bis-monoéthanolamide : 61,0% de la théorie ; P.F. 197-199°C.

Le 2,3-éthylènedioxytéréphthalate de diméthyle avec deux fois son

poids de bêta-phénéthylamine, en chauffant le mélange durant 16 heures à 90°C. Le produit de réaction est une huile qui cristallise lorsqu'on la triture avec de l'éther. On essore les cristaux et on les recristallise dans de l'acétate d'éthyle. Rendement en 2,3-éthylènedioxytéréphthaloyl-bis-bêta-phénéthylamide : 52% de la théorie ; P.F. 130-132°C.

Exemple 2.- Le 2,3-éthylènedioxytéréphthaloyl-bis-diéthylamide.

a) On saponifie 50 g de 2,3-éthylènedioxytéréphthalate de diméthyle (voir exemple 1a), en le chauffant avec reflux durant 0,5 heure avec une solution de 17,6 g d'hydroxyde de sodium dans 180 ml d'eau. On acidifie, on sépare par essorage l'acide 2,3-éthylènedioxytéréphthalique, on le lave avec de l'eau et on le sèche. Rendement : 43 g ; P.F. 297°C. Après addition de 120 ml de chlorure de thionyle et de 10 gouttes de diméthylformamide, on agite durant 2 heures à 60°C, on évapore l'excès de chlorure de thionyle et on sèche le résidu à 60°C sous vide. Rendement : 47,0 g de dichlorure d'acide 2,3-éthylènedioxytéréphthalique (90% de la théorie) ; P.F. 112-114°C.

b) On introduit 16,80 g de diéthylamine dans un ballon à trois tubulures contenant 70 ml de chloroforme et on refroidit à 2°C. A cette température, on ajoute, goutte à goutte, lentement et en agitant, une solution de 15 g de chlorure d'acide 2,3-éthylènedioxytéréphthalique dans 80 ml de chloroforme, on continue à agiter durant 0,5 heure à la température ambiante, on extrait la solution deux fois avec très peu d'eau, on évapore le chloroforme et on recristallise le résidu dans 120 ml d'eau. Rendement : 10,1 g (52,6% de la théorie); P.F. 138-140°C.

Conformément à l'exemple 2b), on fait réagir :

Le dichlorure d'acide 2,3-éthylènedioxytéréphthalique avec de la morpholine dans du chloroforme pour former le 2,3-éthylènedioxytéréphthaloyl-bis-morpholide. Rendement : 63% de la théorie ; P.F. 236-238°C. (recristallisation dans l'eau).

Le dichlorure d'acide 2,3-éthylènedioxytéréphthalique avec de la pipéridine dans du chloroforme pour former le 2,3-éthylènedioxytéréphthaloyl-bis-pipéridide. Rendement : 50% de la théorie ; P.F. 263°C. (recristallisation dans du méthanol à 70%).

Le dichlorure d'acide 2,3-éthylènedioxytéréphthalique dans du chloroforme avec de la glycine dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à la température de 20°C pour former la N,N'-(2,3-éthylènedioxytéréphthaloyl)-diglycine. Rendement : 50% de la théorie ; P.F. 262-264°C. (recristallisation dans de l'acide acétique à 75%).

Le dichlorure d'acide 2,3-éthylènedioxytéréphthalique avec de la diisopropylamine dans du chloroforme pour former le 2,3-éthylènedioxytéréphthaloyl-bis-diisopropylamide. Rendement : 60% de la théorie; P.F. 292°C.

Le dichlorure d'acide 2,3-éthylènedioxytéréphtalique avec de l'allylamine dans du chloroforme pour former le 2,3-éthylènedioxytéréphtaloyl-bis-allylamide. Rendement : 65% de la théorie ; P.F. 120°C.

Le dichlorure d'acide 2,3-éthylènedioxytéréphtalique avec de la n-butylamine dans du chloroforme pour former le 2,3-éthylènedioxytéréphtaloyl-bis-n-butylamide. Rendement : 60% de la théorie ; P.F. 97°C.

Le dichlorure d'acide 2,3-éthylènedioxytéréphtalique avec de la N-méthyléthanolamine dans du chloroforme pour former le 2,3-éthylènedioxytéréphtaloyl-bis-N-méthyléthanolamide. Recristallisation dans un mélange méthanol/acétate d'éthyle. Rendement : 40% de la théorie ; P.F. 176-178°C.

Le dichlorure d'acide 2,3-éthylènedioxytéréphtalique avec de la pyrrolidine dans du chloroforme pour former le 2,3-éthylènedioxytéréphtaloyl-bis-pyrrolidide. Recristallisation dans une quantité d'acétone égale à dix fois celle du produit de réaction. Rendement : 54% de la théorie ; P.F. 181-183°C.

Le dichlorure d'acide 2,3-éthylènedioxytéréphtalique avec de la O,N-diméthyl-hydroxylamine dans du chloroforme, en ajoutant au mélange une quantité stoechiométrique de triéthylamine pour fixer l'acide chlorhydrique mis en liberté. On produit ainsi l'acide 2,3-éthylènedioxytéréphtaloyl-bis-O,N-diméthylhydroxamique. Recristallisation dans une quantité d'acétate d'éthyle égale à quinze fois la quantité du produit de réaction. Rendement : 48% de la théorie ; P.F. 151°C.

Exemple 3.- L'acide 2,3-éthylènedioxytéréphtaloyl-bis-hydroxamique.

On dissout 13,90 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 400 ml d'éthanol et on ajoute 36 ml d'une solution de méthylate de sodium à 30%. On essore le chlorure de sodium précipité. On réunit la solution avec 25,2 g de 2,3-éthylènedioxytéréphtalate de diméthyle dissous dans 150 ml d'éthanol. On ajoute à ce mélange 36 ml d'une solution à 30% de méthylate de sodium dans du méthanol, on laisse reposer durant 2 heures à la température ambiante et on essore. On dissout les cristaux dans 150 ml d'eau, on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique 2 N et on recristallise le précipité dans 400 ml d'eau. Rendement : 8 g (31,5% de la théorie) ; P.F. 224°C.

Exemple 4.- L'acide 8-carbamoyl-1,4-benzodioxanne-5-carboxylique.

a) On dissout 25,2 g de 2,3-éthylènedioxytéréphtalate de diméthyle (voir exemple 1a) dans 175 ml d'éthanol, en chauffant le mélange avec reflux. Dans la solution bouillante, on fait tomber ensuite, goutte à goutte et dans l'espace de 1,75 heure, une solution constituée par 4 g d'hydroxyde de sodium dans 6,5 ml d'eau et 62 ml d'éthanol ; on laisse reposer durant la nuit et on essore. On dissout les cristaux formés dans de l'eau, on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique dilué et on essore. Rendement : 15 g ; P.F. 164°C.



On recristallise le produit dans du xylène. Rendement en 2,3-éthylènedioxytéréphtalate de monométhyle : 10,20 g ; P.F. 164-165°C.

b) Sur 10,20 g de ce composé, on verse 44 ml d'ammoniaque concentrée, on laisse reposer durant 2 jours à la température ambiante et on enlève l'ammoniaque. On acidifie, on essore et on recristallise dans 600 ml d'eau. Rendement : 7,70 g (80% de la théorie) ; P.F. 253-254°C.

D'une façon analogue, on fait réagir du 2,3-éthylènedioxytéréphtalate de monométhyle avec une solution de monométhylamine à 22% pour produire l'acide N-méthyl-8-carbamoyl-1,4-benzodioxanne-5-carboxylique. Rendement : 66% de la théorie ; P.F. 198-199°C - (Recristallisation dans du méthanol).

Exemple 5.- Le 2,3-méthylènedioxytéréphtalamide.

a) On éthérifie 45,2 g de 2,3-dioxytéréphtalate de diméthyle dans 350 ml de diméthylformamide à la température de 12°C avec 58,0g de carbonate de potassium et 39 ml de bromure de méthylène ; on continue à agiter durant 2 heures à 120°C et on évapore le diméthylformamide jusqu'à siccité ; on ajoute au résidu de l'eau, on sépare l'ester par essorage et on le recristallise dans de l'acide acétique cristallisable. Rendement : 30,0 g ; P.F. 206-208°C. On saponifie le 2,3-méthylènedioxytéréphtalate de diméthyle avec 27 g d'hydroxyde de sodium dans 300 ml d'eau et, après avoir acidifié, on essore le produit de réaction et on le sèche. Rendement : 24,50 g ; P.F. 324°C. Après addition de 100 ml de chlorure de thionyle et de 5 gouttes de diméthylformamide, on fait chauffer avec reflux durant 2,5 heures ; ensuite on évapore le chlorure de thionyle sous vide et on sèche le résidu cristallin. Rendement : 28,0 g de dichlorure d'acide 2,3-méthylènedioxytéréphtalique ; P.F. 133-134°C.

b) On dissout 16,0 g du chlorure d'acide dans 100 ml de chloroforme et on ajoute cette solution, à la température de 0°C, goutte à goutte, à 150 ml d'une solution à 20% d'ammoniac dans du méthanol ; l'addition terminée, on évapore le gaz ammoniac en chauffant le mélange, on évapore ensuite jusqu'à siccité, on délaie le résidu avec de l'eau et on le recristallise dans de l'acide acétique à 50%. Rendement : 7,50 g (55% de la théorie) ; P.F. 295°C (avec décomposition).

Conformément à l'exemple 5b), on fait réagir :

Le dichlorure de l'acide 2,3-méthylènedioxytéréphtalique dans du chloroforme avec une solution de méthylamine dans du méthanol pour produire le 2,3-méthylènedioxytéréphtaloyl-bis-monométhylamide. Rendement : 80% ; P.F. 225°C, après recristallisation dans de l'eau.

Le dichlorure de l'acide 2,3-méthylènedioxytéréphtalique avec de la diéthylamine dans un mélange éther/chloroforme pour produire le 2,3-méthylènedioxytéréphtaloyl-bis-diéthylamide, qu'on recristallise dans de l'acétate d'éthyle. Rendement : 50% de la théorie ; P.F. 118-120°C.

Le dichlorure de l'acide 2,3-méthylènedioxytéréphtalique avec de la morpholine dans un mélange éther/chloroforme pour produire le 2,3-méthylènedioxytéréphtaloyl-bis-morpholide, qu'on recristallise dans de l'isopropanol à 50%. Rendement : 50% de la théorie ; P.F. 271°C.

Le dichlorure de l'acide 2,3-méthylènedioxytéréphtalique avec de la glycine dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 20°C; on dilue avec de l'eau, on acidifie et on recristallise le produit de réaction dans du diméthylformamide à 25%. On produit ainsi le N, N'-dicarboxyméthyl-2,3-méthylènedioxytéréphtaloyl-diamide. Rendement: 45% de la théorie ; P.F. 273°C.

On produit le sel disodique, en dissolvant l'acide dans la quantité théorique d'hydroxyde de sodium 2 N et en diluant ensuite avec du méthanol à 1,25 fois le volume initial.

Exemple 6.- Le 2,3-propylènedioxytéréphtaloyl-diamide.

On produit ce composé à partir de 2,3-dioxytéréphtalate de diméthyle et de 1,3-dibromopropane conformément à l'exemple 1a). On fait réagir ensuite le 2,3-propylènedioxytéréphtalate de diméthyle formé, de P.F. 66-67°C, avec de l'ammoniaque concentrée, conformément à l'exemple 1b). Recristallisation dans un mélange méthanol/eau (1:1). Rendement de la deuxième étape : 66% de la théorie ; P.F. du produit final : 285-288°C.

Exemple 7.- Le 2,3-butylènedioxytéréphtaloyl-diamide.

On produit ce composé à partir de 2,3-dioxytéréphtalate de diméthyle et de bromure de tétraméthylène conformément à l'exemple 1a); on fait réagir ensuite l'ester de l'acide 2,3-butylènedioxytéréphtalique ainsi formé, présentant un P.F. de 62-64°C, avec de l'ammoniaque concentrée conformément à l'exemple 1b). Recristallisation dans un mélange méthanol/eau (1:1). Rendement : 65% de la théorie ; P.F. 250°C.

D'une façon analogue, on fabrique :

le 2,3-butylènedioxytéréphtaloyl-bis-monométhylamide à partir de 2,3-butylènedioxytéréphtalate de méthyle (exemple 7) et d'une solution aqueuse de méthylamine à 22% conformément à l'exemple 1b). Rendement : 80% de la théorie ; P.F. 188-189°C.

Exemple 8.- Le 2,3-éthylènedioxytéréphtaloyl-bis-morpholide.

On agite un mélange constitué par 10 g de 2,3-dioxytéréphtaloyl-bis-morpholide dans 100 ml de diméthylformamide, 10 g de carbonate de potassium et 7 g de bromure d'éthylène durant 3 heures à la température de 115°C, on évapore ensuite le diméthylformamide sous vide et on ajoute de l'eau au résidu. On réunit les cristaux précipités avec une deuxième fraction qu'on obtient en concentrant l'eau-mère aqueuse et on recristallise dans du méthanol. On récupère le produit sus-indiqué avec un rendement de 6,2 g (57% de la théorie) ; P.F. 236-238°C.



D'une façon analogue, on prépare :

le 2,3-méthylènedioxytéréphtaloyl-bis-monométhylamide à partir de 2,3-dioxytéréphtaloyl-bis-monométhylamide et d'iodure de méthylène. Recristallisation dans de l'eau. Rendement en 2,3-méthylènedioxytéréphtaloyl-bis-monométhylamide : 40% de la théorie ; P.F. 225°C.

Exemple 9.- Le 1,4-benzodioxanne-5-carbamoyl-8-carboxymorpholide.

On dissout, à la température ambiante et en agitant, 28 g de 2,3-éthylènedioxytéréphtalate de monométhyle de l'exemple 4a) dans un mélange de 120 ml de chloroforme absolu et de 12 g de triéthylamine absolue et on ajoute 12,7 g de chloroformiate d'éthyle. On agite durant 0,5 heure à la température ambiante, on ajoute alors en une seule fois 10,3 g de morpholine, on continue à agiter durant 1 heure et puis, on laisse reposer durant la nuit.

On extrait la solution chloroformique avec de l'eau et on la sèche. Après évaporation du chloroforme, on ajoute au résidu huileux 150 ml de tétrachlorure de carbone et on laisse reposer durant la nuit, durant laquelle 2,5 g d'ester non attaqué se séparent par cristallisation. Après évaporation du solvant, on obtient 31 g d'une huile, qu'on agite durant 15 heures à la température ambiante avec 150 ml d'ammoniaque concentrée. On essore alors et on recristallise dans 105 ml de méthanol. Rendement : 10,5 g = 35% de la théorie ; P.F. 215-216°C.

D'une façon analogue, mais en substituant à la morpholine la diéthylamine, on prépare le 1,4-benzodioxanne-5-carbamoyl-8-carboxydiéthylamide avec un rendement de 40% ; P.F. 171-172°C. On peut recristalliser ce produit dans une quantité d'eau égale à sept fois celle du composé.

Exemple 10.- Le 1,4-benzodioxanne-5-carbamoyl-8-carboxythionurique.

On fait chauffer avec reflux durant 0,75 heure un mélange de 20 g de 2,3-éthylènedioxytéréphtalate de monométhyle de l'exemple 4a) et de 100 ml de chlorure de thionyle ; ensuite, on évapore sous vide jusqu'à siccité. Rendement : 22 g de chlorure de 1,4-benzodioxanne-5-méthoxycarbonyl-8-carbonyle de P.F. 117-119°C.

On dissout ces cristaux, en agitant, dans 100 ml de tétrahydrofuranne ; on ajoute ensuite, à une température comprise entre 15 et 20°C, goutte à goutte, une solution de 6,5 g de glycine dans 43,5 ml d'hydroxyde de sodium 2 N et on continue à agiter durant 0,5 heure à 20°C. Ensuite, on évapore sous vide jusqu'à siccité, on triture le résidu avec de l'eau et on l'essore. On dissout les cristaux encore humides dans 80 ml d'ammoniaque concentrée et on laisse reposer durant trois jours à la température ambiante. On enlève l'excès d'ammoniaque sous vide, on acidifie le résidu avec de l'acide chlorhydrique dilué, on laisse refroidir et on essore. Après recristallisation dans 500 ml d'eau, on récupère 9,50 g (40% de la théorie) d'acide

2,3-éthylènedioxy-4-carbamoyl-hippurique de P.F. 243°C.

Exemple 11.- Le chlorhydrate de 2,3-éthylènedioxytéréphtalate de bis-diméthylaminoéthyle.

A 14 g de N,N-diméthyléthanolamine, on ajoute 100 ml de chloro-  
forme et, en agitant, on refroidit le mélange jusqu'à 0°C. Ensuite  
on ajoute lentement, goutte à goutte, et à une température comprise  
entre 3 et 5°C, une solution de 20,5 g de dichlorure d'acide 2,3-é-  
thylènedioxytéréphtalique de l'exemple 2a) dans 80 ml de chloroforme,  
on continue à agiter durant 0,5 heure et on sépare les deux couches  
qui se sont alors formées. On agite la couche huileuse avec 70 ml  
d'isopropanol et celle-ci devient cristalline. On essore les cris-  
taux et on les recristallise dans 60 ml d'éthanol additionné de 10ml  
d'acide chlorhydrique alcoolique à 20%. Après refroidissement, on es-  
sore le chlorhydrate et on le sèche. Rendement : 13,5 g (39% de la  
théorie) de chlorhydrate de 2,3-éthylènedioxytéréphtalate de bis-di-  
méthylaminoéthyle de P.F. 171-174,5°C.

Exemple 12.- Le 2,3-éthylènedioxytéréphtaloyl-bis-isoxazolidide.

On dissout, en agitant, 28 g de carbonate de sodium anhydre,  
dans 120 ml d'eau. On ajoute ensuite, en refroidissant dans de la  
glace, 24 g de chlorhydrate d'isoxazolidine par petites portions. Au  
bout de 5 minutes et dans un intervalle de température de 5 à 8°C, on  
fait tomber dans ce mélange, goutte à goutte et lentement, une solu-  
tion de 17,3 g de dichlorure d'acide 2,3-éthylènedioxytéréphtalique  
(selon l'exemple 2a) dans 100 ml de chloroforme, on continue à agiter  
durant 20 minutes et on essore. On sépare la couche chloroformique  
du filtrat, on la sèche, on essore les cristaux formés et on les re-  
cristallise dans 160 ml d'isopropanol. Rendement : 14,10 g (64% de  
la théorie) de 2,3-éthylènedioxytéréphtaloyl-bis-isoxazolidide de  
P.F. 159-160°C.

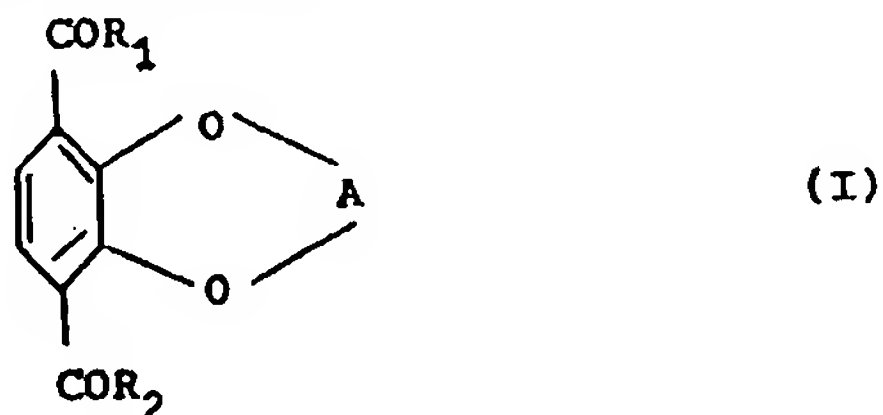
Exemple 13.- Le 1,4-benzodioxanne-5-carbamoyl-8-carboxy-isoxazolidide.

Sur 13 g d'acide 1,4-benzodioxanne-5-carboxylique (selon l'exem-  
ple 4b), on verse un mélange de 150 ml de chloroforme absolu et de  
16,4 ml de triéthylamine absolue, on agite le mélange jusqu'à solu-  
tion complète et on ajoute, à la température de 20°C, 5,6 ml de chlo-  
roformiate d'éthyle. Après avoir agité encore durant une heure, on  
ajoute en une seule fois une solution constituée par 7,0 g de chlorhy-  
drate d'isoxazolidine, 100 ml de chloroforme et 9 ml de triéthylamine  
absolue. On continue à agiter durant 2 heures à la température am-  
biente et on extrait une fois avec de l'eau. On sèche la solution  
chloroformique, on l'évapore jusqu'à siccité et on recristallise le  
résidu dans 70 ml de méthanol. Rendement : 8,20 g (51% de la théorie)  
de 1,4-benzodioxanne-5-carbamoyl-8-carboxy-isoxazolidide de P.F.  
212-214°C.

Il est bien entendu que, sous l'empire de la législation en vigueur au moment du dépôt de la présente demande de brevet, les produits visés par celle-ci et notamment obtenus par les procédés qui y sont décrits, font partie du domaine de protection de la présente invention, sauf dans le cas où ils sont utilisés comme remèdes en thérapeutique et en prophylaxie.

### R é s u m é

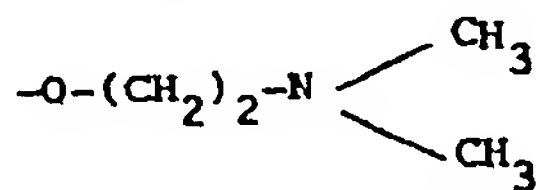
L'invention a pour objet des procédés de fabrication de nouveaux dérivés d'éthers cycliques de l'acide 2,3-dihydroxytéréphtalique répondant à la formule générale :



dans laquelle :  $R_1$  et  $R_2$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent le groupe amino, le groupe  $-NHR_3$ ,  $R_3$  désignant un radical aliphatique inférieur, le cas échéant non-saturé, un radical aliphatique substitué par un groupe hydroxy, amino, méthylamino ou diméthylamino, le groupe hydroxy, un groupe alcoxy ou l'un des groupes :  $-CH_2COOH$ ,  $-CH_2COO-$ cation,  $-(CH_2)_n-$  (n = 1 ou 2), ou encore le groupe  $-NR_4R_5$ ,  $R_4$  désignant un radical alcoyle ou alcoxy inférieurs, substitués, le cas échéant, par un groupe hydroxy, et  $R_5$  un radical alcoyle substitué le cas échéant par un groupe hydroxy ;

$R_4$  et  $R_5$  peuvent également représenter, conjointement avec l'atome d'azote et, le cas échéant, avec un autre hétéro-atome un noyau penta- ou hexagonal saturé ou non-saturé ;

$R_1$  et  $R_2$  peuvent désigner en outre le groupe :

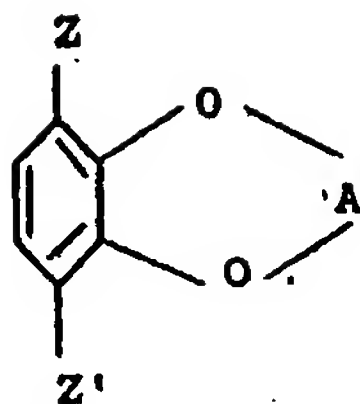


l'un des radicaux  $R_1$  et  $R_2$  peut désigner également le groupe hydroxy ou le groupe  $-O-$ cation ; et

A représente un radical  $\omega, \omega'$ -alcényle rectiligne, le cas échéant non-saturé,  $\omega, \omega'$  comprenant jusqu'à 4 atomes de carbone, ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition avec des acides, lesquels procédés présentent les caractéristiques suivantes, à utiliser séparément ou en combinaison :

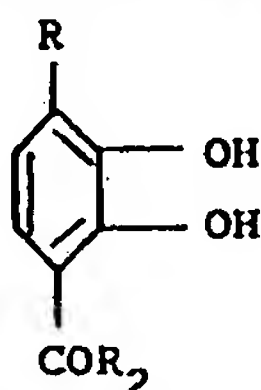
1) on fabrique les composés de formule I, dans laquelle l'un des radicaux  $R_1$  ou  $R_2$  représente un groupe hydroxy ou le groupe  $-O-$ cation en faisant réagir après une hydrolyse partielle et, le cas échéant par étapes, un dérivé de l'acide 2,3-dihydroxytéréphtalique de for-

5 formule générale :



(II)

10 dans laquelle Z et Z', qui peuvent être identiques ou différents, désignent des groupements ester ou chlorure d'acides carboxyliques ou encore d'autres dérivés du radical carboxyle (utilisés habituellement pour la réaction avec de l'ammoniaque ou avec des composés aminés, avec de l'ammoniaque ou avec des composés aminés correspondants; 2) on éthérifie des composés de formule générale :



(III)

15 dans laquelle R désigne le radical  $-\text{COR}_1$  ou un radical convertible en  $-\text{COR}_1$ , en particulier un groupement ester d'acide carboxylique, 20 avec un composé de formule :



dans laquelle X désigne un radical facilement éliminable sous forme d'anion, par exemple un atome de chlore ou de brome ou un radical d'acide sulfonique, et on convertit ensuite, si besoin est, le radical 25 R en le groupe  $-\text{COR}_1$ , et on convertit, si on le désire, les bases, produites selon les paragraphes 1) et 2) en leurs sels d'addition avec des acides.

L'invention vise également, et ce à titre de produits industriels nouveaux, les composés de la susdite formule I.